INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº89

BUSCA REALIZADA EM 7 DE AGOSTO DE 2020

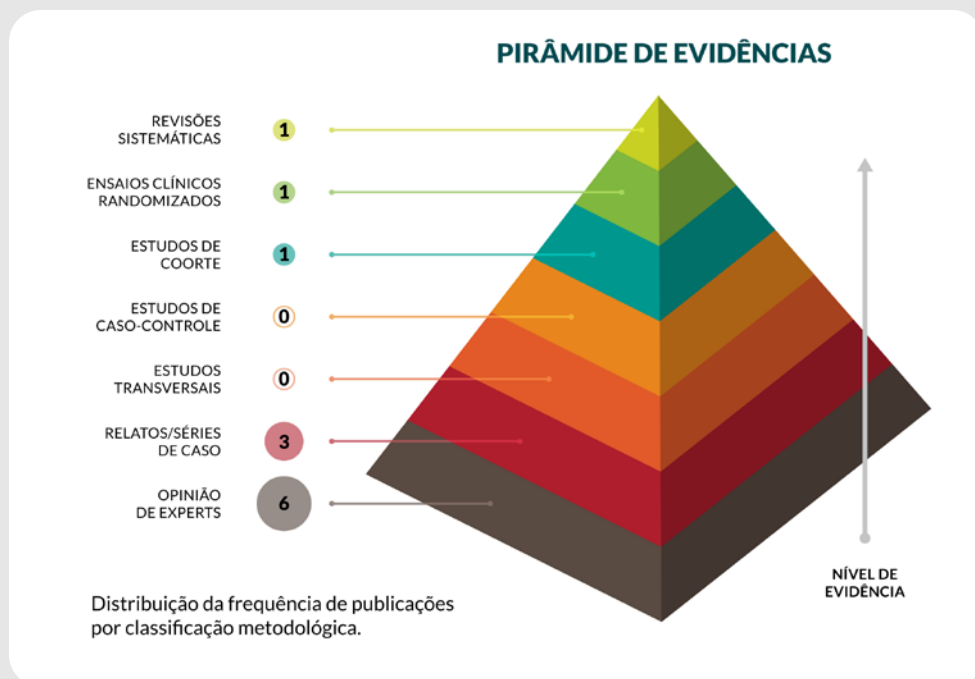
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 12 ARTIGOS E 4 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA DA NOVAVAX

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA/AUSTRÁLIA

Trata-se da primeira parte de um estudo de fase 1/2, randomizado, controlado por placebo e cego pelo observador para avaliar a segurança e imunogenicidade de doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373, com ou sem adjuvante Matrix-M1 (dose de 50 µg) em adultos saudáveis com menos de 60 anos de idade. Após teste de reatogenicidade, os participantes foram aleatoriamente designados, de maneira cega, para um dos cinco grupos de vacinas. Cada participante recebeu duas injeções intramusculares da vacina experimental ou placebo, nos dias 0 e 21. A análise incluiu 134 participantes randomizados. Todos receberam sua primeira vacinação no dia 0, e todos, exceto três, receberam sua segunda vacinação pelo menos 21 dias depois. A reatogenicidade geral foi leve e as vacinas foram bem toleradas. Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local foi mais frequente nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, e os eventos sistêmicos, menos frequentes, também foram observados com maior frequência nos regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1. Após a segunda vacinação, o NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziu maior reatogenicidade local e sistêmica, mas a maioria dos sintomas relatados permaneceu no grau ≤ 1. Ao ensaio de ELISA, as médias geométricas de IgG anti-spike IgG (GMEUs) estavam baixas no dia 0. No dia 21, ocorreram respostas robustas para todos os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1, com aumentos médios das dobras geométricas (GMFR) excedendo os induzidos pelo NVX-CoV2373, sem adjuvante, em 10 vezes. Dentro de 7 dias após a segunda vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 (dia 28), as GMEUs aumentaram oito vezes mais as respostas observadas na primeira vacinação e dentro de 14 dias (dia 35), as respostas haviam mais que dobrado novamente. Uma única vacinação com NVX-CoV2373/Matrix-M1 alcançou níveis similares de GMEU em pacientes com COVID-19 assintomáticos (expostos), enquanto uma segunda vacinação atingiu níveis que excederam seis vezes o soro convalescente de pacientes com COVID-19 tratados ambulatorialmente. Após a primeira vacinação, o GMFR foi aproximadamente cinco vezes maior com o NVX-CoV2373/Matrix-M1 do que o NVX-CoV2373 sozinho. As segundas vacinações com adjuvante induziram um aumento de mais de 100 vezes quando comparado às vacinas sem adjuvante. As respostas das células T em 16 participantes mostraram que os regimes NVX-CoV2373/Matrix-M1 induziram respostas de células T CD4 + polifuncionais específicas em termos de produção de IFN-γ, IL-2 e TNF- α após a estimulação. Os autores concluem que os regimes de duas doses de 5 e 25 µg de NVX-CoV2373/Matrix-M1 foram bem tolerados e induziram as respostas imunes robustas com altos níveis de anticorpos neutralizantes. Esses achados sugerem que a vacina pode conferir proteção e apoiar a transição para avaliações de eficácia para testar essa hipótese.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta moderado risco de viés: 1) Geração da sequência aleatória: não há informação suficiente para julgar (risco de viés incerto); 2) Ocultação de alocação: não há informação suficiente para julgar (risco de viés incerto); 3) Cegamento de participantes e profissionais: assegurado (baixo risco de viés); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: o estudo não relata essa informação (risco de viés incerto); 5) Desfechos incompletos: razões para perdas não estão relacionadas ao desfecho de interesse (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: protocolo disponível, desfechos relatados conforme previsto (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: o estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão narrativa, onde os autores resumem informações básicas sobre as principais abordagens utilizadas no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19 e apresentam resultados preliminares de ensaios clínicos (fase I e II) realizados com algumas dessas vacinas. Inicialmente, os autores discutem sobre as estruturas básicas do coronavírus e explicam como proteínas do SARS CoV-2 podem induzir respostas de células de defesa (T CD4+/CD8+), agindo como antígenos para estimular a produção de anticorpos neutralizantes. Em seguida, apresentam referências sobre as principais abordagens utilizadas no desenvolvimento de vacinas, que incluem vacinas de vírus completo, vacinas baseadas em subunidades recombinantes (elaboradas por meio de engenharia genética), vacinas de anticorpos monoclonais, e por fim, as vacinas de ácidos nucleicos (RNA e DNA). Posteriormente, discutem os resultados dos ensaios clínicos de fases inciais (I e II) realizados com as vacinas Ad5-nCoV, da chinesa CanSino Biologics, a ChAdOx1 nCoV-19 (ou AZD1222), conhecida popularmente como vacina de Oxford, elaborada pela universidade britânica de Oxford com colaboração da multinacional farmacêutica AstraZeneca; e por fim, a vacina do laboratório Moderna Inc., a mRNA-1273. Os autores informam que, até o presente, não existem vacinas eficazes ou medicamentos antivirais específicos contra a COVID-19. Portanto, defendem que é preciso confiar exclusivamente na imposição de rigorosas medidas preventivas e de controle que reduzam o risco de possível transmissão da doença. Afirmam que os dados clínicos sobre diferentes abordagens para tratamento e prevenção da COVID-19 ainda são escassos, mas que os resultados preliminares obtidos nos recentes ensaios clínicos sobre o desenvolvimento de vacinas são promissores. Por fim, concluem que pesquisas adicionais devem ser realizadas, e que dados de eficácia e segurança de ensaios clínicos randomizados e altamente coordenados são urgentemente necessários.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que os autores não relataram as estratégias de busca e os critérios de inclusão utilizados para selecionar os estudos que fizeram parte dessa revisão. Trata-se de um estudo publicado em junho de 2020, que traz informações relativamente atuais sobre o estágio de desenvolvimento clínico de três candidatos a vacinas contra a COVID-19. Ressalta-se, contudo, que existem mais de 160 vacinas atualmente em desenvolvimento, com pelo menos 24 delas em fases clínicas.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *REINO UNIDO E AUSTRÁLIA*

O gerenciamento do estado de hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), são desafiadores na pandemia devido à rápida evolução da COVID-19. Desta forma, os autores desse artigo revisaram sistematicamente as evidências disponíveis sobre a abordagem de anticoagulação

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

para prevenir o Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes com COVID-19 e internados em UTI. A busca bibliográfica para esta revisão sistemática foi conduzida independentemente por dois autores, nas bases PubMed e Google Scholar e também em duas bases pré-print (medRxiv e SSRN) até 25 de junho de 2020. Os estudos elegíveis para inclusão relataram a prevalência de evento tromboembólico venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes internados na UTI recebendo qualquer tipo de anticoagulação (profilática ou terapêutica). Assim, a medida do desfecho foi a prevalência de pacientes que receberam anticoagulantes que desenvolveram TEV a partir de estudos individuais. Ao final da triagem de artigos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 12 estudos foram revisados. Os resultados mostraram que o número de pacientes internados em unidades de terapia intensiva variou amplamente de 20 a 184. A idade média/mediana dos pacientes nos estudos variou de 59 a 70 anos. Embora nem todos os estudos tenham relatado a proporção de pacientes com histórico prévio de TEV, fora observado uma baixa proporção (0–5,3%) de TEV na maior parte dos estudos, exceto o de Zerwes e colaboradores, que relataram uma proporção de 10,0% de desenvolvimento do TEV. Cabe ressaltar que todos os estudos utilizaram heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada como abordagem de tromboprofilaxia farmacológica, embora com uma proporção mista de pacientes recebendo doses profiláticas ou terapêuticas. Ademais, a prevalência combinada de TEV foi de 31% (IC 95% 20–43%; E^2: 92%) entre pacientes de UTI que receberam anticoagulação profilática ou terapêutica. A análise agrupada por subgrupos, limitada aos estudos relatados isoladamente que adotaram anticoagulação profilática em todos os pacientes incluídos, concluiu que a prevalência combinada de TEV foi de 38% (IC95% 10–70%; I^2: 96%). Já a análise combinada de subgrupos, limitada a estudos que relataram anticoagulação terapêutica e profilática mista em todos os pacientes incluídos, demonstrou uma prevalência combinada de TEV de 27% (IC95% 17–40%; I^2: 89%). Concluindo, os autores afirmam que mais estudos sobre a seleção de anticoagulantes, esquemas de dosagem e monitoramento são necessários.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 5 de 16 critérios listados. Diversas limitações foram encontradas: a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão desta revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os autores não detalharam o desenho dos estudos para inclusão; os critérios de inclusão e exclusão dos artigos não foram reportados; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; os autores não descreveram os estudos selecionados de forma detalhada; não identificaram e não avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da revisão e também sobre os resultados da metanálise; não forneceram explicação satisfatória para alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão. Não há informações sobre as posologias utilizadas para cada medicamento.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (RASI)

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Dado que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) pode mediar a entrada do coronavírus nas células hospedeiras, suspeita-se que os inibidores do sistema renina-angiotensina (RASI) sejam suspeitos de contribuir para o aumento da infecção por coronavírus. Neste trabalho, os autores analisam os efeitos de RASI em pacientes hipertensos e com COVID-19. O estudo foi conduzido em um único centro, com 27 pacientes hipertensos e com COVID-19, internados no Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai entre 25 e 31 de janeiro de 2020. Foram analisados o perfil clínico, parâmetros laboratoriais, medicamentos e tempo de internação. Todos os pacientes receberam terapia antiviral com interferon, lopinavir/ritonavir, darunavir e arbidol. Foram usados antibióticos quando necessário. Outras intervenções incluíram gama-globulina, alfa-timosina, vitamina C e medicina tradicional chinesa. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de tratamento com anti-hipertensivos, sendo 14 pacientes tratados com RASI e 13 pacientes sem RASI. Os anti-hipertensivos existentes continuaram a ser usados, a menos que a pressão arterial continuasse a ultrapassar 150/100 mmHg, então aumentaram a quantidade ou acrescentaram-se novos medicamentos (diuréticos ou CCB). Comparando os dois grupos, não foi encontrada diferença significativa nos sintomas clínicos e nos exames laboratoriais. Além disso, a tosse, principal efeito adverso de RASI, não foi agravada. Os autores concluem que por meio da análise desta pequena amostra, o RASI pode ser considerado seguro e eficaz para controlar a pressão arterial elevada de pacientes com COVID-19. Reforçam que uma análise posterior com um tamanho amostral maior é necessária para explorar os mecanismos subjacentes.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 7 de 11 critérios. Além de não listar todos os fatores de confusão, como os antivirais e os outros tratamentos que os pacientes receberam para tratar a COVID-19, os autores se restringem a discutir apenas as limitações por ser uma coorte retrospectiva e com um baixo número amostral. O acompanhamento dos pacientes também foi feito por um curto período e os autores não discutem o porquê.

RITUXIMAB

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

O estudo Covid-Global Reumatology Alliance, conduzido com 600 pacientes de 40 países, demonstrou que o uso de medicamentos anti-reumáticos, isoladamente ou em combinação com agentes biológicos/inibidores da Janus Kinase, e inibidor do fator de necrose tumoral, foi associado a uma possível redução de hospitalização. No entanto, pacientes que são tratados com imunomoduladores para doenças reumáticas precisam ser atendidos com maior atenção no contexto da pandemia de SARS-CoV-2. Neste artigo, é relatado o caso de uma mulher com 60 anos de idade, com histórico de polimiosite e síndrome de Sjögren. Em 1995, ela teve um carcinoma da tireóide, em 2010 um tumor filoide da mama direita e, em 2011, foram identificados carcinoides nos anexos da

mama. Em janeiro 2020, a paciente apresentava fadiga, mialgia, juntamente com aumento da creatina quinase (CK) e da Aldolase, com anti-Mi-2 positivo. Ela estava em tratamento de manutenção estável empregado desde 2017 com metotrexato 12,5 mg/semana e prednisona 10 mg/dia, rituximabe 1 g. O rituximabe era administrado a cada 2 semanas, com ciclos adicionais baseados na contagem de linfócitos B (cerca de 39 semanas entre cada ciclo, 4 ciclos no total). O último ciclo de rituximabe foi administrado em fevereiro de 2020. Em 4 de abril, a paciente apresentou febre 38,5 ° C, tosse, dispneia, com o Índice Horovitz de 108 e o espessamento bilateral da base pulmonar com Echo Score de 38/42. O exame do *swab* de nasofaringe para SARS-CoV-2 foi positivo. Ela foi internada no Departamento de Emergência para COVID e logo transferida para a unidade de terapia intensiva para ventilação assistida e, subsequentemente, para ventilação endotraqueal. Os dados laboratoriais da paciente mostraram ausência de replicação viral depois do tratamento com remdesivir (uma dose de ataque de 200 mg IV no dia 1, mais 100 mg/dia durante os 9 dias seguintes) e 3 U de plasma convalescente. O tratamento também incluiu tocilizumabe (duas infusões de dose cumulativa de 800 mg), três ciclos IV de imunoglobulinas (0,4 g/kg dia para 5 dias consecutivos) e dexametasona 6 mg 1x/dia. Durante a internação e durante 1 mês de acompanhamento, não foram detectadas concentrações de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 acima do valor de 10,0 AU/mL. Além disso, não foi observada a recuperação de subpopulações de linfócitos B (CD27 + naive, memória CD27 +, CD38 +, CD20 +, CD19 +). Dessa forma, os autores concluem que o tratamento com rituximabe pode ser perigoso no atual cenário pandêmico, uma vez que ele parece inibir a resposta humoral à SARS-CoV-2 e pode contribuir para uma possível piora secundária. Devido a importância das células B no mecanismo de processamento do antígeno viral, e também nos elementos de memória imunológica, o retratamento com rituximabe, baseado na recuperação de células B, parece ser mais seguro do que um cronograma de retratamento fixo. Por fim, eles sugerem que uma análise mais profunda do efeito de cada agente biológico na infecção por COVID-19 deve ser avaliada.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports*, o artigo contempla 7 de 8 critérios e só não apresenta as características demográficas da paciente. Apesar disso, há diversos fatores de confusão que podem ter influenciado na resposta imunológica da paciente durante o tratamento para COVID-19, como remdesevir, tocilizumabe, plasma convalescente e imunoglobulinas, e não apenas a imunomolução induzida por rituximabe. Esses fatores não são levantados e discutidos pelos autores.

LOPINAVIR/RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *FRANÇA*

Trata-se de relato de caso de COVID-19 grave em paciente em tratamento contínuo com lopinavir/ritonavir para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Um paciente de 65 anos foi internado por febre, tosse seca e falta de ar iniciada 7 dias antes. Ele tinha um histórico médico de hipertensão, sobrepeso e infecção pelo HIV, tratado com abacavir/lamivudina e lopinavir/ritonavir (200/50 mg, 2 comprimidos duas vezes ao dia). Na admissão, a saturação de oxigênio era

de 84 % no ar ambiente. Os achados laboratoriais mostraram marcadores inflamatórios elevados (proteína C reativa 350 mg/L; fibrinogênio 9,6 g/L), linfopenia, citólise hepática moderada e colestase. A carga viral do HIV estava indetectável e a proporção de linfócitos CD4/CD8 era normal. A tomografia computadorizada de tórax mostrou opacidades difusas periféricas bilaterais em vidro fosco, sugestivas de pneumonia por COVID-19. O teste de rt-PCR foi positivo para SARS-CoV-2. O paciente foi tratado com cefotaxima intravenosa, continuação da espiramicina e lopinavir/ritonavir. Baixa dose de enoxaparina (4000 UI por dia) foi administrada para tromboprofilaxia. A monitorização terapêutica para as concentrações sanguíneas de lopinavir e ritonavir, medidas 2 dias após a admissão, mostrou que ambos os medicamentos estavam com super dosagem, respectivamente, em 25.982 ng/mL (normal 1.000-8.000 ng/mL) e 1.194 ng/mL (alvo de 500 ng/mL). Nove dias após o início dos sintomas, foi necessário aumentar a oxigenoterapia, e o nível do dímero D era alto a 2.414 ng/mL. A angiotomografia de pulmão não mostrou embolia pulmonar, mas uma rápida progressão da pneumonia. No dia 13 após o início dos sintomas, foi necessário iniciar a oxigenoterapia nasal de alto fluxo, a concentração de fibrinogênio aumentou para 10,9 g/L e o nível do dímero D foi superior a 10.000 ng/mL. Uma segunda angiotomografia de pulmão mostrou envolvimento crítico do parênquima pulmonar e embolia pulmonar. A enoxaparina curativa foi iniciada. Posteriormente, ele melhorou e pôde ser desmamado da oxigenoterapia nasal de alto fluxo após uma semana e do oxigênio, 34 dias após o início dos sintomas. O paciente recebeu alta depois disso. Os autores discutem que não se pode afirmar que a gravidade da doença não teria sido maior se a combinação lopinavir/ritonavir não tivesse sido administrada. No entanto, apesar deste tratamento, a doença se tornou grave. Em conclusão, esta observação questiona a eficácia da combinação lopinavir/ritonavir no tratamento preventivo ou curativo em pacientes com COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação metodológica, o relato de caso não descreveu as características demográficas do paciente. Ademais, cabe destacar que relatos de caso não fornecem evidências robustas para tomada de decisão em gestão.

CORTICOSTEROIDE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se de um relato de caso de uma mulher de 53 anos, admitida em um hospital na China com febre e tosse há uma semana. A tomografia computadorizada de tórax (TC) mostrou lesões exsudativas em vidro fosco espalhadas nos dois pulmões. O teste para infecção por SARS-CoV-2 (RT-PCR) foi negativo. Primeiramente, foi tratada com oseltamivir ambulatorialmente. No entanto, sua condição piorou e desenvolveu dispneia, exigindo hospitalização. Ela tinha histórico de hipertensão com uso prolongado de amlodipina. Na admissão, temperatura era de 38,3°C, frequência respiratória 28/min; SiO_2/FiO_2 170 mm Hg; peso corporal 68 kg; frequência cardíaca 106/min e pressão arterial de 108/70 mm Hg. O exame cardiovascular revelou taquicardia com ritmo regular, primeiro e segundo sons cardíacos normais e sem sopros. Na ausculta pulmonar, ambos os pulmões apresentaram

estertores. Após a hospitalização, o hemograma completo mostrou neutrofilia e linfopenia, proteína C-reativa (PCR) elevada. O teste para infecção por COVID-19 pelo teste de RT-PCR foi positivo. Parâmetros laboratoriais adicionais, incluindo alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e creatinina, estavam normais. A repetição da TC de tórax mostrou consolidação progressiva nos dois pulmões. O tratamento administrado compreendeu terapia antiviral (arbidol e timosina α1) e oxigenação de suporte com cânula nasal de alto fluxo por 2 dias. No entanto, no dia 3, a dispneia da paciente piorou rapidamente. Sua frequência respiratória aumentou para 32/min e PaO_2/FiO_2 diminuiu para 110 mmHg. A paciente recusou ventilação mecânica. Em seguida, foi administrado tratamento com corticosteroide (metilprednisolona - 80 mg duas vezes ao dia durante 3 dias, depois 40 mg duas vezes ao dia nos 3 dias seguintes). Os parâmetros inflamatórios, incluindo contagem de células sanguíneas e PCR e os parâmetros do estado respiratório melhoraram após a terapia. A tomografia computadorizada indicou que as consolidações foram absorvidas parcialmente no dia 11 e melhoraram definitivamente no dia 16. A detecção de SARS-CoV-2 (RT-PCR) foi negativa. O paciente se recuperou sem nenhum efeito adverso e recebeu alta no dia 17. Em conclusão, o uso precoce de corticosteroides em dose moderada em curto período de tempo pode melhorar a recuperação de pacientes em estado crítico COVID-19. No entanto, neste caso, é um estudo retrospectivo; portanto, evidências clínicas mais robustas ainda são necessárias.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As características clínicas dos pacientes foram parcialmente descritas. As informações clínicas da paciente não foram apresentadas em uma linha do tempo. Não há informação suficiente sobre todos os tratamentos prescritos (posologia).

ANAKINRA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *REINO UNIDO*

O artigo defende o uso do anakinra no tratamento da hiper inflamação na COVID-19, por meio dos diferentes aspectos de seu uso, da seleção de pacientes, dosagem e medidas de resultado nos estudos publicados. Esta droga é imunossupressora e, em teoria, pode causar danos se for utilizada no grupo errado de pacientes, uma vez que pode beneficiar a inflamação. Por outro lado, os autores defendem que efeitos positivos também podem ser perdidos se o grupo correto de pacientes não for verificado. E por isso, é importante direcionar o tratamento para indivíduos com hiperinflamação. Os critérios de inclusão da população que receberá a anakinra nos ensaios clínicos randomizados são heterogêneos, apesar da concentração sérica de ferritina e IL-6 terem se mostrado como marcadores altamente específicos para a hiperinflamação na COVID-19. Estes marcadores seriam capazes de identificar o maior número possível de pacientes que poderiam se beneficiar com o tratamento. Para uma abordagem pragmática, o artigo propõe como evidência de agravamento da inflamação, a linfopenia agravada e o aumento da proteína C reativa. A dose e via de administração também são importantes em razão da meia-vida plasmática curta, podendo ser utilizadas as vias endovenosa e subcutânea. A dosagem deve garantir biodisponibilidade constante. Nos pacientes internados em UTI,

a via subcutânea pode não ser a mais adequada, pois estes pacientes tendem a ter edema periférico e má-perfusão. Porém, ainda assim, os autores sugerem avaliar os benefícios da administração subcutânea, pois é uma via de fácil administração e minimiza o uso de fluído intravenoso, já que na COVID-19 é recomendado balanço hídrico negativo. Os autores concluem que anakinra é um candidato a tratamento da COVID-19 altamente plausível, e encorajam clínicos a considerar a seleção de pacientes, a dosagem e as medidas de resultado, e garantir a coleta das principais medidas de resultado para ensaios clínicos atuais e futuros.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o estudo atendeu 4 de 6 critérios. O foco central da opinião dos autores foi o medicamento e seus benefícios, além de abordar possíveis razões para não obtenção de sucesso em estudos em curso e já publicados. A fabricante do anakinra forneceu medicamentos sob investigação para estudos públicos, com revisão por pares, dos quais cinco autores deste artigo são co-investigadores. Os demais autores declararam não haver conflito de interesse.

INTERFERONS

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Os autores descrevem a farmacocinética dos interferons e a interação droga-droga e sua aplicação no tratamento da COVID-19. Na COVID-19, o objetivo do uso de interferons é aumentar a resposta imunológica à infecção, pelo menos nas fases iniciais da doença. O uso de interferons tem o risco de aumentar a resposta imunológica em infecções graves, e por isso sua indicação pode ser contraproducente. Na COVID-19 há uma resposta inflamatória inadequada, com baixas concentrações de IFN-I e IFN-III; em contraste, as respostas de TNF-α e IL-6 são aumentadas em comparação com outros tipos de infecção viral, independentemente da sinalização de IFN. O IFN-β1a inibiu o crescimento de SAR-CoV-2 *in vitro*. Estudos clínicos com IFN-α2b em uma coorte chinesa, mostraram que, quando administrado de forma inalatória ou umifenovir oral (Arbidol), nenhum caso necessitou de oxigenoterapia ou ventilação prolongada. Comparado com o umifenovir sozinho, qualquer tratamento com IFN-α2b inalado aumentou significativamente a taxa de depuração viral em cerca de 1 semana, mas este estudo teve várias limitações: coorte pequena, não randomizada, com dados demográficos desequilibrados entre os braços de tratamento (tamanho desigual), e o uso de corticosteroides neste estudo não foi mencionado. Outros estudos também são mencionados, como um realizado em Cuba, com administração de antivirais orais (lopinavir / ritonavir e cloroquina) e IFN-α2b, com maior proporção de pacientes recuperados no grupo de tratamento. Este estudo também não mencionou o uso de corticosteroides e não foi revisado por pares. Em um ensaio clínico randomizado os pacientes receberam IFN-β1a subcutâneo e tratamento padrão (hidroxicloroquina mais lopinavir / ritonavir ou atazanavir / ritonavir), e foram comparados ao grupo que recebeu apenas tratamento padrão. O desfecho primário foi tempo para melhora clínica, e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Porém, a mortalidade em 28 dias foi reduzida no grupo IFN-β1a. Outros estudos também são mencionados com suas limitações. Foram identificados ainda 50 ensaios clínicos em andamento com uso de interferons no tratamento da COVID-19.[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliar a revisão narrativa. Esta revisão foi abrangente e explorou as limitações dos estudos publicados e dos ensaios clínicos em andamento sobre o uso de interferons no tratamento da COVID-19.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Foi realizada uma revisão resumida da literatura médica para responder a seguinte pergunta: "Em pacientes adultos com infecção confirmada por COVID-19, o tratamento com remdesivir melhora o resultado clínico?" Foram encontrados 422 pacientes, dos quais cinco foram considerados relevantes. O Remdesivir inibiu a replicação viral *in vitro*. Vários estudos menores foram publicados, mas os autores destacaram o trabalho de Wang e cols., cujos resultados não conseguiram demonstrar benefícios clínicos estatisticamente significativos com o tratamento. Porém, o estudo teve como limitação importante não conseguir concluir o recrutamento completo, em razão do fim do surto. O outro trabalho foi um relatório preliminar do ensaio de Beigel *et al.*, o maior registrado até o momento. Neste trabalho, os autores concluíram que o remdesivir foi benéfico para pacientes internados que necessitaram de oxigênio suplementar. Em razão da alta taxa de mortalidade, este trabalho alertou que era improvável que remdesivir sozinho tivesse produzido os resultados. Como resultado da revisão, o autor concluiu que embora existam estudos promissores, são necessários mais estudos bem projetados e maiores para responder sobre a eficácia do remdesivir.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliar os relatórios de melhores evidências (Best Evidence Topic- BETs). Este tipo de artigo resume evidências relativas a questões clínicas específicas. Não se trata de uma revisão sistemática, mas contêm a melhor (nível mais alto) evidência que pode ser obtida de forma prática por médicos. Neste estudo foi utilizada uma estratégia de pesquisa estruturada e a única base utilizada na pesquisa foi o Embase. Além dessa limitação, os critérios de inclusão e exclusão dos artigos não foram informados pelo autor.

HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesta revisão, os autores fazem uma busca na literatura dos estudos que avaliaram a hidroxicloroquina (HCQ) e ou cloroquina (CQ), em associação ou não à azitromicina (AZ). Sabe-se que uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que recebem estes medicamentos, principalmente quando combinados. A HCQ e a CQ podem causar efeitos adversos raros e graves, incluindo fotossensibilidade, hipoglicemia, retinopatia, efeitos neuropsiquiátricos e prolongamento do intervalo QT. O risco de arritmia é maior quando a HCQ ou a CQ são administrados concomitantemente com

fármacos que têm o potencial de causar prolongamento do QT, como a AZ. Uma análise do banco de dados de farmacovigilância da OMS comparou reações adversas cardiovasculares relacionadas a medicamentos (ADRs) entre pacientes que receberam HCQ ou AZ isoladamente ou em combinação, com ADRs cardiovasculares associados a todos os outros medicamentos. Os resultados mostraram que a AZ foi associada a mais incidentes de intervalo QT prolongado e de taquicardia ventricular do que a HCQ, enquanto que a combinação delas foi associada a um maior número de ADRs do que qualquer uma individualmente. Um estudo observacional, não randomizado, aberto e não cego de 42 pacientes na França encontrou melhora na depuração virológica do SARS-CoV-2 com o uso da terapia combinada de HCQ e AZ. Entretanto, seis pacientes incluídos no braço do HCQ (que tendiam a estar mais doentes do que os pacientes nos outros braços do estudo) tiveram seus acompanhamentos prejudicados devido à interrupção precoce do tratamento e foram excluídos da análise, levantando questões sobre a validade científica dos resultados do estudo. Da mesma forma, outros relatos do uso de HCQ ou cloroquina em pacientes com COVID-19 não foram encorajadores, pois os estudos também apresentavam sérias falhas metodológicas, incluindo amostra pequena, desenho aberto e falta de desfechos clínicos e grupos controles. Uma coorte financiada pelo NIH envolvendo 807 pacientes não encontrou evidências de que o uso de HCQ, com ou sem AZ, reduziu a necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19. Ademais, um estudo multicêntrico aberto, realizado em 16 hospitais na China, contou com 150 pacientes, os quais foram designados aleatoriamente (1:1) para receber HCQ + terapia padrão ou apenas a terapia padrão. Os resultados mostraram que 30% dos pacientes tratados com HCQ tiveram eventos adversos, em comparação com 8,8% no grupo controle (p = 0,001). Um grande ensaio clínico randomizado envolvendo mais de 11.000 pacientes no Reino Unido avaliou a eficácia da HCQ e de outros cinco tratamentos para prevenção de morte pela COVID-19, em comparação com o tratamento padrão (Obs.: estudo não revisado por pares). Nesse estudo, 1.542 pacientes foram aleatoriamente designados para receber a HCQ juntamente com a terapia padrão e comparados com 3.132 pacientes que receberam apenas a terapia padrão. O desfecho primário de mortalidade em 28 dias ocorreu em 25,7% dos pacientes no braço HCQ e 23,5% daqueles no braço de tratamento padrão (HR, 1,11; IC de 95%, 0,98–1,26; p = 0,10). Além disso, não houveram evidências de benefícios da HCQ em termos de duração da hospitalização ou outros resultados. Os autores concluem que os estudos encontrados ainda não trouxeram evidências de alto nível que provem os benefícios do uso da HCQ e da CQ.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica do texto identificou que os investigadores pautaram suas discussões em estudos retrospectivos e observacionais, os quais ainda são em maior quantidade quando comparado aos prospectivos e controlados. Como os próprios autores relataram, mais ensaios clínicos randomizados e prospectivos são necessários para estabelecer se a hidroxicloroquina, a cloroquina e a azitromicina (em associação ou não) são eficazes e seguras na profilaxia e no tratamento da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

DEXAMETASONA

ARTIGO DE OPINIÃO \ REINO UNIDO

Neste artigo, os autores discutem questões metodológicas do estudo RECOVERY, atualmente em andamento no Reino Unido, que anunciou em 16 de junho de 2020 que a dexametasona demonstrou causar melhora significativa em pacientes com COVID-19 submetidos a suporte respiratório. Para pacientes ventilados, o tratamento com dexametasona foi capaz de reduzir as mortes em 35% (razão das taxas de incidência [RR] de 0,65 [IC 95% de 0,48 a 0,88]; p = 0,0003) e em pacientes recebendo oxigenoterapia, as mortes foram reduzidas em 20% (RR de 0,80 [IC 95% de 0,67 a 0,96]; p = 0,0021). Os autores alegam que o estudo foi bem projetado e realizado de acordo com as Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), com grande número amostral (mais de 6.000 pacientes no braço dexametasona). Informam que várias medidas foram tomadas para garantir que o viés do observador fosse limitado, e que, apesar de ser um estudo aberto, o acesso aos desfechos da investigação não foi disponibilizado a nenhum membro da equipe de pesquisa, Comitê Diretor ou paciente, durante sua progressão. Defendem a escolha do desfecho mortalidade por todas as causas utilizado no estudo, ao invés da mortalidade específica por COVID-19; explicam que a mortalidade por todas as causas é mais útil, pois a mortalidade específica pela COVID-19 pode ser mais subjetiva. Os autores concluem que, até o momento, o estudo RECOVERY é a evidência mais forte disponível sobre o uso de glicocorticoides no tratamento da COVID-19 em pacientes submetidos a suporte respiratório. Informam, por fim, que esperam ter uma visão mais abrangente dos tratamentos para a COVID-19, à medida que o estudo RECOVERY progrida nos próximos meses.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4 de 6 critérios foram atendidos. Como limitações, foi observado que a área de expertise dos autores não foi informada, e poucas foram as referências utilizadas para embasar as opiniões emitidas.

REFERÊNCIAS

1. Keech C, Albert G, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, *et al.* **First-in-Human Trial of a SARS CoV 2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine.** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.08.05.20168435. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/08/06/2020.08.05.20168435.abstract
2. Khan I, Ahmed Z, Sarwar A, *et al.* **The Potential Vaccine Component for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Vaccine Development Efforts.** Cureus (June 27, 2020) 12(6): e8871. DOI 10.7759/cureus.8871
3. Hasan S, Radford S, Kow C *et al.* **Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2020). https://doi.org/10.1007/s11239-020-02235-z
4. Cui H, Wu F, *et al.* **The effects of renin–angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: A retrospective,single-center trial, 2020.** Med Clin (Barc), https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.007
5. Benucci M, Quartuccio L, *et al.* **Persistence of rT-PCR-SARS-CoV-2 infection and delayed serological response, as a possible effect of rituximab according to the hypothesis of Schulze-Koops** *et al.***,** 2020. Ann Rheum Dis 0:1–2. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218590
6. Joumaa H, Regard L, Carlier N, Chassagnon G, Alabadan E, Canouï E, *et al.* **A severe COVID-19 despite ongoing treatment with Lopinavir-Ritonavir.** Respir Med Res [Internet]. 2020/07/15. 2020 Nov;78:100780. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362790/
7. Wang K, Tan F, Zhou R, Liu D, Ni Z, Liu, J, *et al.* **Therapeutic response to corticosteroids in a critically ill patient with COVID-19.** Medicine. 2020; 99 (31): e21597. Disponível em: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000021597
8. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, *et al.* **Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials.** Lancet Rheumatol. 2020/05/21 ed julho de 2020;2(7):e379–81. doi : 10.1016/S2665-9913(20)30160-0.
9. Aronson JK, DeVito N, Plüddemann A, Ferner RE. **Drug vignettes: Interferons.** Oxford COVID-19 Evidence Service Team. London. Disponível em https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-interferons/.
10. Baombe J. **The role of remdesivir in COVID -19 infection.** Emerg Med J 2020;37:522–523. doi:10.1136/emermed-2020-210336.1
11. Guharoy R and Krenzelok E. **Searching for COVID-19 treatments: First, do no harm.** American Journal of Health-System Pharmacy (2020). https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa257
12. Lester M, Sahin A, Pasyar A. **The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19.** Annals of Medicine and Surgery 56 (2020) 218–219. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.004
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 89: busca realizada em 7 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04504240/ Bangladesh	Antiácido e antiulceroso	Famotidine 20 MG	Tratamento padrão	Recrutando	07/08/2020	Chattogram General Hospital
2	NCT04504734/País não declarado	Antirreumático	Bucilamina	Placebo	Ainda não recrutando	07/08/2020	Revive Therapeutics, Ltd.
3	NCT04504032/País não declarado	Antitrombótico	Rivaroxabana	Placebo	Ainda não recrutando	07/08/2020	Bill & Melinda Gates Medical Research Institute
4	NCT04504877/Brasil	Imunomodulação	Canabidiol	Tratamento padrão	Recrutando	07/08/2020	University of Sao Paulo

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de Covid-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972